

放射線の人体影響の生物学的基礎

松本 義久

東京工業大学・原子炉工学研究所

(平成 24 年 3 月 26 日受付)

要旨：平成 23 年 3 月 11 日の東日本大震災に伴う福島第一原発事故以来、放射線の人体影響に対する注目が高まっている。本稿では、放射線の人体影響を理解する上での生物学的な基礎について概説する。放射線の人体影響の主因は、DNA 損傷、特に、DNA 二重鎖切断と考えられている。一方で、生体には、DNA 修復、自発的な細胞死(アポトーシス)など、放射線から自らを守る仕組みが備わっている。さまざまな放射線影響は放射線量に依存して現れるが、低線量率長期被ばくの放射線影響は 1 回急性被ばくの影響より小さい。放射線影響は確定的影響と確率的影响に大別され、がんと遺伝的影響以外は全て前者に該当する。100mSv 以下の被ばくでは確定的影響は起こらないと考えられている。確率的影响の有無については議論が続いているが、あったとしても小さく、低線量率長期被ばくでのがんの増加は最大に見積もって 100mSv あたり 0.5% である。放射線防護においては、線量低減などに伴う他のリスクやコストも含め、バランスを持った考慮が必要である。

(日職災医誌, 61 : 180—185, 2013)

—キーワード—

放射線影響, DNA 損傷, 生体防御機構

1. 放射線の標的 : DNA

放射線の人体・生物に対する影響はさまざまであるが、その主因は遺伝情報物質である DNA の損傷であると考えられている。DNA は 4 種類の塩基から構成され、二重螺旋状構造の分子である。放射線による DNA 損傷にはさまざまなものがあり、塩基脱離、塩基修飾、架橋形成、鎖切断などがある。鎖切断には二重螺旋の一方だけが切断される 1 本鎖切断と両方が切断される 2 本鎖切断(あるいは二重鎖切断)がある。1Gy あたりの生成数は、塩基脱離と塩基修飾が合わせて数千個、1 本鎖切断が約千個、2 本鎖切断が 20~50 個とされる¹⁾。2 本鎖切断はこのように少数ではあるが、最も致命的であり、放射線の影響に最も密接に関わると考えられている(図 1)。

2. DNA 損傷, 特に 2 本鎖切断の修復機構

DNA 損傷は放射線以外の要因、例えば、複製や転写などに伴うエラーやもつれ、代謝に伴って生ずる活性酸素種などによって生ずる。また、免疫系や生殖系の組織では、DNA 組換えの過程で DNA 切断が起こっている。生命活動にとって DNA 損傷や切断は不可避あるいは不可欠なものであり、したがって、生体はそれに対する適切

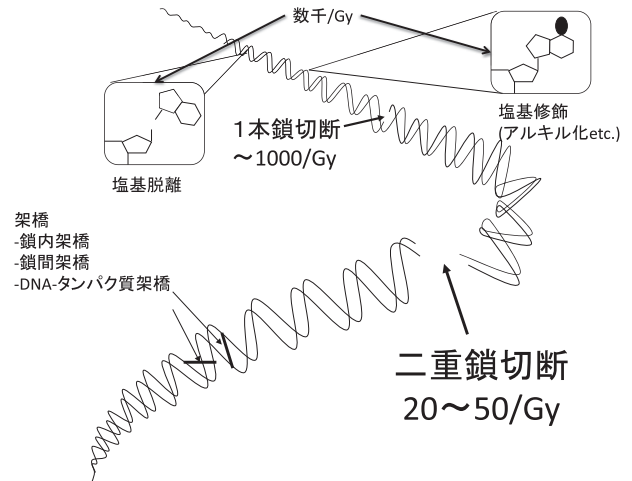


図 1 放射線によるさまざまな DNA 損傷

な対処方法を持ち、進化させてきた。

まず、さまざまな DNA 損傷はそれに特化した方法で修復される。ここでは、DNA 損傷の中で最も重篤と考えられる 2 本鎖切断の修復法について述べる。ヒトを含めた真核生物における 2 本鎖切断の主要な修復法には、非同末端結合(Non-homologous end joining, 略 NHEJ)と相同組換え(Homologous recombination, 略 HR)の二つ

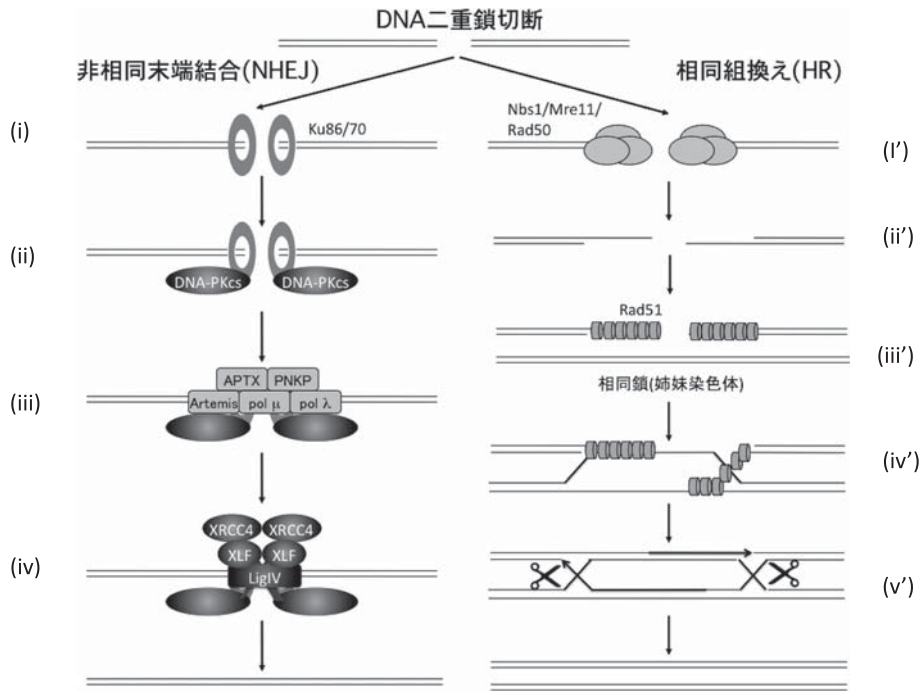


図2 DNA2本鎖切断の修復機構 直線はDNA, 他の図形(楕円, 四角など)は全て修復に関わるタンパク質である。NHEJでは, まずKu86/70がDNA断端に結合し, これにDNA-PKcsが結合する。これら3つのタンパク質を合わせてDNA2本鎖切断のセンサーDNA-PKである。

がある(図2)²⁾。NHEJは空間的に最も近接する2本鎖DNA末端同士を繋ぎ合わせる反応である。一方、HRは2本鎖切断が生じた際に、それと相同あるいは同一の配列を探し出し、その情報を写し取ることによって配列を復元する反応である。NHEJはHRに比べて精度の面で劣ると考えられている。NHEJにおいては、結合部で若干の塩基の挿入や欠失が起こる可能性や、空間的に近接する他の断端と誤って結合する可能性があるためである。しかしながら、HRを行うことが可能な時期は限定されている。ヒト含め哺乳類の細胞は2倍体であり、父母由来の相同染色体が一組存在するが(男性の性染色体は例外として)、相同染色体を利用してHRによる修復を行うことはできない。利用できるのは、複製によって生じ、同一配列を持つ姉妹染色体のみであるため、HRによる修復は細胞周期のS期後半からG2期にかけての時期に限定される。このように二つの修復法は互いの弱点を補い合っているが、哺乳類細胞におけるNHEJの寄与は他の生物種に比べて大きい。その理由として、まず、哺乳類細胞のDNAの大部分はタンパク質をコードしていないため、多少の塩基の挿入や欠失は許容されると考えられる。また、体内の細胞の大部分はHRによる修復を行うことができないG1期あるいはG0期にある。我々の研究室では、NHEJの分子機構、特に、2本鎖切断のセンサーと考えられるDNA依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)および2本鎖DNA末端同士を繋ぎ合わせるXRCC4, DNA ligase IV, XLFの分子機能に関する研究を行っている。

3. 細胞周期チェックポイントとアポトーシス

DNA修復以外の生体防御機構として細胞周期チェックポイントと自発的細胞死(アポトーシス)が挙げられる。細胞周期チェックポイントとは、DNA損傷が検出されると細胞周期の進行が一時停止する現象である。これは、損傷を持つDNAの複製や分配による突然変異や染色体異常、その結果としての細胞死、がん化、子孫への影響(遺伝的影響)を避けるための仕組みである。アポトーシスは、放射線照射後のリンパ球などで顕著に見られるが、生体内では自己免疫性細胞やウイルス感染細胞などで広範に見られ、総じて不要あるいは有害な細胞の除去機構である。放射線照射後に見られるアポトーシスは、DNAに損傷を持つ細胞が生存することによるがん化や遺伝的影響を避ける機構であると考えられる。DNA修復に関わるタンパク質のほとんどは細胞内に常備されているが、細胞周期チェックポイントおよびアポトーシスの惹起には平時にはほとんど存在しないタンパク質群の誘導が必要である。このタンパク質群の設計図となる遺伝子群の誘導において重要な役割を担うのがp53というタンパク質である。p53はがん抑制遺伝子産物と呼ばれ、ほとんどのがん細胞においてその機能が失われている。このことから、細胞周期チェックポイントやアポトーシスががん化を防ぐ上で重要な役割を担っていることが推察される。

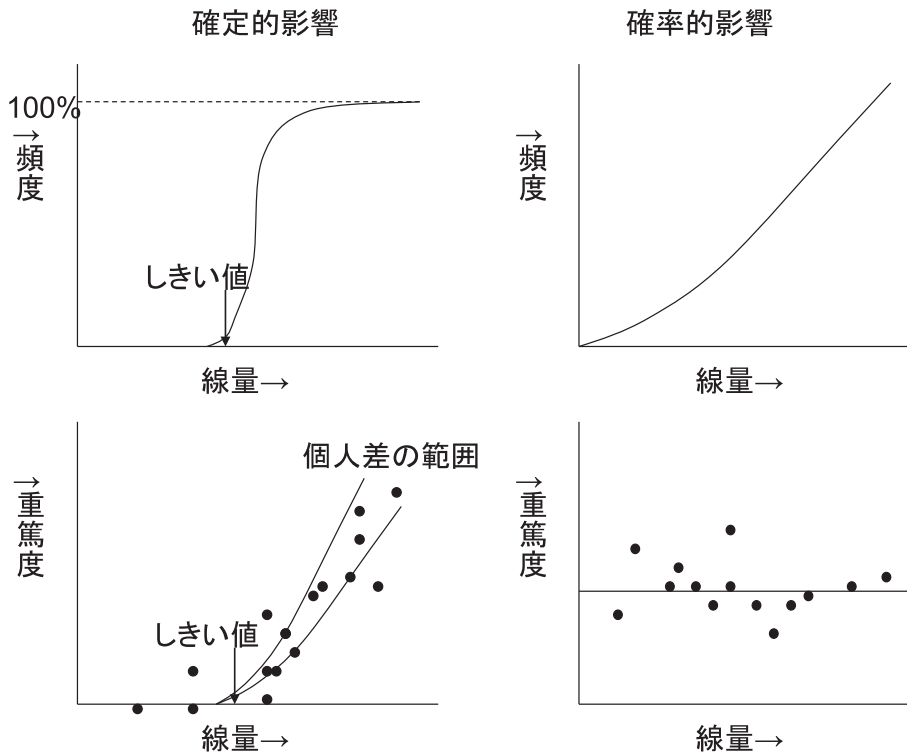


図3 確定的影響と確率的影響

4. 確定的影響と確率的影響

放射線の影響は、発現する時期によって「急性影響」と「晩発影響」、被ばくした個体に現れるか否かによって「身体的影響」と「遺伝的影響」に分類することができる。更に、線量と影響の発現頻度の量的関係によって「確定的影響」と「確率的影響」に分類される(図3)。

確定的影響とは、ある一定の線量以上の放射線を被ばくしたときのみ現れる影響である。このある一定の線量を「しきい値線量」という。したがって、確定的影響とはしきい値線量を持つ影響であると定義することもできる。さまざまな放射線影響の中で、がんと遺伝的影響以外は全て確定的影響に分類される。

確率的影響は確定的影響の対立概念である。したがって、どんなに低い線量でも起こりうると考えられている影響、換言すれば、しきい値線量がないと考えられている影響である。確率的影響に分類されるのはがんと遺伝的影響のみである。ここで「考えられている」と付け加えていることにご注意頂きたい。実際にどんなに低い線量でも影響が確認されているというわけではなく、特に防護上でそのように考えられているのである。

確定的影響の症状は線量とともに重篤となる傾向がある。一方、確率的影響の症状は線量と関連しないと考えられている。

5. 確定的影響とそのしきい値

次に、代表的な確定的影響とそのしきい値線量につい

て見ていきたい。

①白血球減少

白血球は体内で最も放射線感受性が高い細胞の一つであり、被ばく後数時間から減少が見られる。白血球減少のしきい値線量は0.25Gyとされ、この値は平成23年3月15日に緊急作業における線量限度が従来の100mSvから250mSvに引き上げられた根拠の一つとなっている。なお、0.25Gy程度での白血球減少は一過的なもので、時間とともに回復していく。ヒトが4Gy程度の放射線を一度に浴び、無菌治療、骨髄移植などを行わなかった場合、白血球減少に伴う感染、血小板減少に伴う出血により、約半数が60日以内に死に至るとされる。

②不妊

男性の一時不妊のしきい値線量は低く、0.15Gyとされる。一方、男性の永久不妊のしきい値線量は急性被ばくで3.5~6Gy、分割被ばくや低線量率長期被ばくでは15Gy程度とされる。女性の一時不妊のしきい値線量は0.65~1.5Gyとされる。また、女性の永久不妊のしきい値線量は急性被ばくで2.5~5Gy、分割被ばくや低線量率長期被ばくで15Gy程度とされる。

③胎児への影響

胎児への影響は被ばくの時期によって異なる。受精後8日まで時期を着床前期、受精後8日~8週の時期を器官形成期、受精後8週から出生(40週)までの時期を胎児期という。着床前期の被ばくによる影響は胚死亡であり、そのしきい値線量は0.1Gyである。奇形が現れうるのは、器官形成期に被ばくした場合で、しきい値線量は0.1Gy

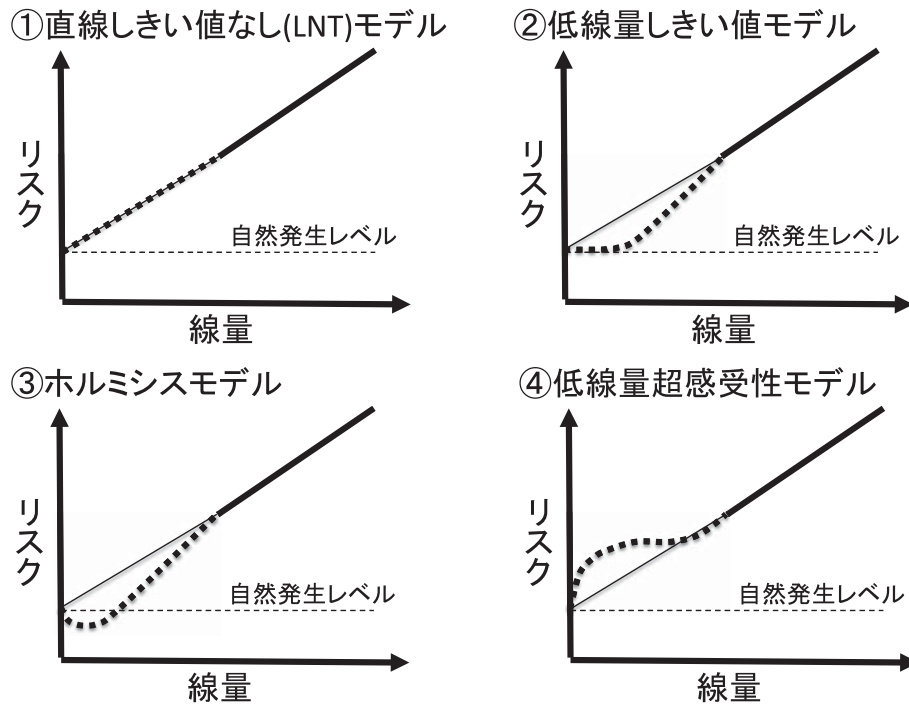


図4 低線量放射線のリスクに関する4つの考え方 太い実線は中・高線量域でのリスクの実測値で、細い実線はそれを線量0に向かって直線的に延長したもの。太い点線はそれぞれのモデルに基づく低線量でのリスク、細い点線は自然発生レベルを表す。

である。器官形成期はさまざまな組織、器官の原基ができる時期であるため、放射線によって原基の形成が妨げられると奇形につながると考えられる。着床前期あるいは胎児期の被ばくでは奇形は現れないと考えられている。胎児期の被ばくによる影響は発育遅延および精神遅滞であり、しきい値線量はそれぞれ0.5~1Gy、0.2Gyとされる。国際放射線防護委員会(International Commission on Radiological Protection, 略ICRP)の勧告でも、「100mSv以下の被ばくでの妊娠中絶は正当ではない」と述べられている。

その他、さまざまな確定的影響があるが、しきい値線量はいずれも0.1Gy以上である。したがって、確定的影響を全て考えても、100mSv以下の被ばくでは起こらないと考えられる。

6. 確率的影響と線量との関係

広島・長崎の原爆被爆者の寿命調査(Life span study, 略LSS)は、放射線発がんに関するICRP勧告などの重要な基礎となっている。固形がんについては、高線量域では線量に対して直線的にがんが増加する傾向が見られる。しかしながら、100mSv以下の線量域では、複雑な統計処理によりわずかながら増加傾向が認められるとする論文もあるが³⁾、現時点での専門家のコンセンサスは統計的に有意な増加は認められないというものである。白血病の場合、線量に対して直線的ではなく、二次曲線的に増加する傾向が見られるが、200mSv以下では統計的に

有意な増加は認められていない。

一方で、「100mSv以下ではがんは増加しない」とも現時点では言えない。これはLSSのようなヒトを対象とした調査、研究には限界があるためである。第一に、小さな差を検出するためには大きな母集団が必要である。実際には、10ミリシーベルトでのがんの増加を統計的に検出するためには、60万人程度の母集団が必要と推定され、これはLSSの5倍程度である。また、個人ごとの体質や生活習慣、環境の違いによってがんのかかりやすさは大きく左右される。このようなことから、仮にわずかながんの増加が存在したとしても、検出できない可能性が残る。一方で、上記のように生体には放射線に対する防御能力が備わっているために、少量の放射線による損傷は「完全に」回復するという可能性も考えられる。「低線量(あるいは100mSv以下)の放射線のがんリスクは分からない」と言われることにはこのような事実関係がある。

なお、遺伝的影響はヒトでは認められていない。動物実験では認められているが、いずれも極めて多数の動物個体を用い、また、劣性遺伝形質を検出可能な実験系で認められたものである。

7. 低線量・低線量率放射線の影響についての考え方

低線量域(概ね100mSv以下)での線量とがんリスクの関係については、いくつかの考え方が提示されている(図4)。一つ目は、高線量域で見られる直線関係をそのま

ま低線量域に外挿する「直線しきい値なし (Linear non-threshold, 略 LNT) モデル」である。第二に、ある程度の線量まではがんリスクは増加しない、つまりがんにもしきい値が存在するという考え方があり。第三に、低線量域では対照集団よりがんリスクが減少するという、いわゆる「ホルミシス」仮説がある。第四に、低線量域でのがんリスクは LNT で予想されるより大きいとする「低線量超感受性」という考え方もある。

ICRP は、まず、第四のモデルについては、現時点では明白な機構論的な根拠を有していないなどのことから、「LNT による評価がリスクの著しい過小評価につながる証拠にはならないと判断する」と述べている。そこで残るのはしきい値ありとするかなしとするかという問題である。ICRP は、「これまでに得られているデータはしきい値の存在を排除するものではないが、実際的な放射線防護目的のための慎重な基盤として LNT を支持する」と述べている⁴⁾。

また、今回の事故のような場合においては、低線量であるということだけではなく、低線量率であるということが重要である。同じ線量であっても、一度に短時間で被ばくする急性被ばくに比べ、分割被ばくや低線量率長期被ばくでは影響が小さくなる。急性被ばくの場合では DNA 損傷が一度にでき、正確で完全な修復が困難であるが、分割被ばくや低線量率長期被ばくの場合は DNA 損傷が蓄積する前に修復が行われるためである。野球でヒットの数が同じでも、集中打の方が散発打に比べて失点が多いことに似ている。中・高線量(1~2Gy)のデータから外挿によって低線量・低線量率放射線の影響を推定する場合、単純直線外挿では明らかに過大評価となるので、線量・線量率効果係数 (Dose and dose-rate effectiveness factor, 略 DDREF) で除する。現在 ICRP はこの DDREF の値として 2 を勧告しているが、より大きな値を用いることが適切ではないかとする意見は少なくない⁴⁾。

震災以降、報道などで、「100mSv でがんの確率が 0.5% 増加する」という表現がよく見られる。これは LNT モデルと DDREF=2 に立脚して ICRP が勧告しているもの

である。上記のようにこれらはいずれもリスクを上方に見積もる仮定であるため、「100mSv でのがんの確率の増加は最大で 0.5% である」と言った方が真意に近いであろう。

8. まとめ

放射線の人体影響は、DNA 損傷、特に、DNA 二重鎖切断によるところが大きいと考えられる。一方で、生体には DNA 修復、細胞周期チェックポイント、アポトーシスなど DNA 損傷から防御する仕組みが備わっている。したがって、放射線の影響は、放射線による損傷生成のみならず、生体防御機構とのバランスによって決まってくる。そのために、放射線影響を考える上で線量率は極めて重要となる。また、低線量(たとえば 100mSv 以下)でのがんの増加の有無については議論が続いているが、あったとしても小さく、最大で 100mSv あたり 0.5% と見積もられる。線量低減のための措置を行おうとする場合、それに伴うストレスや他の健康リスク、コストも含めて、多面的でバランスを持った考慮が必要である。

文献

- 1) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes Volume II: Effects. p. 4.
- 2) 松本義久: DNA 二重鎖切断の修復とシグナル伝達. 細胞 The CELL 43 (6): 4-8, 2011.
- 3) Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al: Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958-1998. Radiat Res 168: 1-64, 2007.
- 4) International Commission on Radiological Protection: 国際放射線防護委員会の 2007 年勧告. 2009.

別刷請求先 〒152-8550 東京都目黒区大岡山 2-12-1 N 1-30
東京工業大学原子炉工学研究所
松本 義久

Reprint request:

Yoshihisa Matsumoto
Research Laboratory for Nuclear Reactors, Tokyo Institute of Technology, N1-30 2-12-1, Ookayama Meguro-ku, Tokyo, 152-8550, Japan

Biological Basis of Radiation Effects on Human Health

Yoshihisa Matsumoto

Research Laboratory for Nuclear Reactors, Tokyo Institute of Technology

Ever since the East Japan Big Earthquake on March 11, 2011, and associated Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident, there has been a continuing and increasing concern about the effects of radiation on human health. Here I overview the biological basis of radiation effects. The DNA damage, especially DNA double-strand break, is considered the major cause of radiation effects. On the other hand, cells consisting our body have defense system against radiation, e.g., DNA repair and autonomous cell death (apoptosis). Radiation effects depends on radiation dose and tends to be smaller in the case of low dose rate, long term exposure (chronic exposure) than in the case of acute exposure. Radiation effects are categorized into deterministic effects and stochastic effects: all the effects except for carcinogenesis and inherited effects belong to the former. It is considered that deterministic effects are not caused by radiation below 100 mSv. There is still continuing debate on the stochastic effects below 100 mSv but the cancer risk of chronic exposure is estimated to be no more than 0.5% per 100 mSv.

(JJOMT, 61: 180—185, 2013)